



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 925 826 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
30.06.1999 Bulletin 1999/26

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: **B01D 71/42, B01D 67/00**

(21) Numéro de dépôt: **98420239.0**

(22) Date de dépôt: **18.12.1998**

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE**  
Etats d'extension désignés:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorité: **24.12.1997 FR 9716732**

(71) Demandeur: **HOSPAL INDUSTRIE  
F-69883 Meyzieu Cédex (FR)**

(72) Inventeurs:  
• **Thomas, Michel**  
**69360 Serezin-du-Rhone (FR)**  
• **Valette, Pierre**  
**69003 Lyon (FR)**

(74) Mandataire: **Tilloy, Anne-Marie**  
**IXAS Conseil,**  
**15, rue Emile Zola**  
**69002 Lyon (FR)**

(54) **Utilisation d'un polymère neutre ou cationique pour prévenir l'activation de la phase contact du sang ou du plasma en contact avec une membrane semi-perméable**

(57) L'invention a pour objet l'utilisation d'un polymère neutre ou cationique pour prévenir l'activation de la phase contact du sang ou du plasma venant au contact d'une membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, prévue dans un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle, par combinaison du polymère neutre ou cationique, avant ou après formation de la membrane et avant sa stérilisation de sorte à

modifier les propriétés électriques de la membrane, le potentiel Zêta «Z» et la résistivité électrique «R», pour obtenir :

- soit un indice électrocinétique «I» inférieur ou égal à 0,8, «I» correspondant à  $\text{Log}_{10}(|Z|/R)$ ,
- ou un potentiel Zêta «Z» positif et compris entre 0 et 15 mV (bornes non incluses).

**EP 0 925 826 A1**

## Description

**[0001]** La présente invention a pour objet l'utilisation d'un polymère, neutre ou cationique, combiné avant stérilisation à une membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, prévue dans un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle, pour prévenir l'activation de la phase contact du sang ou du plasma.

**[0002]** La présente invention a également pour objet un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle permettant de prévenir l'activation de la phase contact du sang ou du plasma, ainsi que des procédés de fabrication de cet appareil.

**[0003]** Des appareils pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle sont utilisés dans diverses applications médicales ou paramédicales telles que : traitement de l'insuffisance rénale par dialyse ou hémofiltration, plasmaphérèse et aphérèse à visée thérapeutique et non thérapeutique, oxygénation du sang, immunoépuración, etc.

**[0004]** L'activation de la phase contact du sang ou du plasma semble se produire notamment quand on utilise un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle, renfermant une membrane semi-perméable chargée négativement, sans que, en l'absence de facteurs perturbateurs, les patients en éprouvent le moindre inconfort. L'activation de la phase contact est décrite comme un phénomène biologique qui se produit chez les patients soumis à un traitement du sang (ou du plasma) par circulation extracorporelle, lorsque le sang entre en contact avec la surface chargée négativement de la membrane de certains appareils pour le traitement du sang et du plasma. Ce phénomène biologique aboutit à la génération de substances actives, la kallikréine et le facteur XIIa à partir de substances inactives, prékallikréine et facteur XII, la kallikréine ayant un effet catalytique sur la production du facteur XIIa et inversement. En outre, la kallikréine est à l'origine de la transformation d'une protéine du plasma, le kininogène de haut poids moléculaire, en une substance peptidique, la bradykinine.

**[0005]** Lorsque l'activation de la phase contact se produit simultanément à certains facteurs perturbateurs comme, par exemple :

- la présence, dans le sang à traiter, de médicaments pour combattre l'hypertension artérielle par inhibition du mécanisme naturel de la vasoconstriction, génériquement désignés par le vocable d'inhibiteurs d'enzyme de conversion ou IEC. Ces IEC sont également utilisés pour d'autres applications thérapeutiques, notamment pour traiter certaines formes d'insuffisance cardiaque,
- la dilution du sang entrant dans l'appareil rempli de solution saline et l'abaissement concomitant du pH du sang,

l'activation de la phase contact semble à l'origine de réactions indésirables dites anaphylactoïdes.

**[0006]** Ces réactions anaphylactoïdes se manifestent quelques minutes après le début du traitement par divers symptômes, parmi lesquels la sensation de chaleur généralisée, l'engourdissement des doigts, des lèvres ou de la langue, le halètement, la nausée, l'oedème laryngé.

**[0007]** Des réactions anaphylactoïdes ont été observées notamment chez les insuffisants rénaux traités par hémodyalyse, hémofiltration ou hémodiafiltration au moyen d'un appareil pour le traitement du sang sous la forme d'un échangeur à membrane ou dialyseur.

**[0008]** Des réactions anaphylactoïdes ont été observées avec des échangeurs ayant des membranes de différentes compositions chimiques, tantôt lors d'une première utilisation, tantôt après plusieurs utilisations lorsque les échangeurs, au lieu d'être jetés après un usage unique, sont réutilisés de multiples fois et sont recyclés après chaque usage. Comme exemple d'échangeurs dont une première utilisation s'est accompagnée d'une réaction indésirable, on peut citer les dialyseurs ayant une membrane à base de polyméthylméthacrylate et de polyacrylonitrile. Des réactions associées à la réutilisation des dialyseurs à membrane à base d'acétate de cellulose et de polysulfone ont été également bien documentées (voir l'article intitulé «Anaphylactoid reactions associated with reuse of hollow-fiber hemodialyzers and ACE inhibitors» dans «Kidney International», vol. 42 (1992), pp. 1232-1237).

**[0009]** Les réactions anaphylactoïdes sont imputées à une concentration excessive de bradykinine dans le sang ou le plasma.

**[0010]** Afin d'éviter la génération de bradykinine à une concentration supérieure à 4000 pg/ml, le brevet européen n° 0561379 recommande de ne mettre en contact avec le sang ou le plasma que des membranes semi-perméables présentant une densité de charges limitées en surface, à savoir une charge électrique globale en surface supérieure ou égale à - 30  $\mu\text{eq/g}$  de membrane, cette charge électrique étant mesurée par une méthode choisie dans le groupe constitué de la méthode d'adsorption de colorants, de la méthode de coupure de sels, de la méthode de titrage jusqu'à neutralisation et de la méthode à l'iode.

**[0011]** Mais, de la description de l'invention revendiquée dans le brevet européen n°0561379, en particulier des méthodes de mesure proposées, il ressort que la charge électrique en surface correspond en fait à la capacité ionique

globale des membranes semi-perméables. Dès lors, ce brevet européen ne concerne que les membranes semi-perméables ayant une capacité ionique globale supérieure ou égale à  $-30 \mu\text{eq/g}$  de membrane, mais pas les membranes semi-perméables ayant une capacité ionique globale très inférieure à  $-30 \mu\text{eq/g}$  de membrane comme, par exemple, la membrane fabriquée par la société HOSPAL à partir d'un copolymère d'acrylonitrile et de méthallylsulfonate de sodium connu sous le nom commercial AN69.

**[0012]** Or, il est souhaitable de ne pas modifier la capacité ionique des membranes car cette capacité favorise l'adsorption et/ou le transfert de : certaines protéines telles que la  $\beta 2$ -microglobuline, les médiateurs de l'inflammation et les facteurs du complément; les lipides. Cela est particulièrement vrai pour les membranes ayant une structure homogène, symétrique.

**[0013]** Par ailleurs, la demanderesse a observé, sur plusieurs exemples, qu'une membrane possédant une capacité ionique globale supérieure à  $-30 \mu\text{eq/g}$  de membrane, peut conduire à une activation de la phase contact tandis que, à l'inverse, une membrane de capacité ionique globale nettement inférieure à  $-30 \mu\text{eq/g}$  de membrane peut ne pas conduire à une activation de la phase contact.

**[0014]** Compte tenu de ce qui précède, à cette date, une solution satisfaisante, à la fois sur le plan médical et le plan économique, permettant de prévenir l'activation de la phase contact du sang ou du plasma venant en contact d'une membrane semi-perméable chargée négativement, ne semble pas connue.

**[0015]** Un but de l'invention est donc de résoudre le problème précité avec un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle comprenant une membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, qui possède deux caractéristiques considérées comme antinomiques jusqu'à présent, à savoir :

- une capacité ionique globale négative, correspondant à un excès de charges négatives, qui tout à la fois participe à la biocompatibilité de la membrane et est un facteur de déclenchement de l'activation de la phase contact,
- et une aptitude à ne pas produire une activation de la phase contact dans des conditions normales d'une première utilisation.

**[0016]** Un autre but de l'invention est de résoudre le problème précité avec un appareil stérilisé pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle qui présente une aptitude à ne pas produire une activation de la phase contact dans des conditions normales d'une première utilisation et qui est stable au stockage. Enfin, un autre but de l'invention est un appareil stérilisé pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle qui présente une aptitude à ne pas produire une activation de la phase contact dans des conditions normales d'une première utilisation et qui est prêt à l'emploi, c'est-à-dire qui ne requière pas de manipulation spéciale de la part de l'utilisateur de l'appareil, telle qu'une manipulation spéciale aux fins de prévenir les effets indésirables de l'activation de la phase contact.

**[0017]** A cet effet, l'invention propose l'utilisation d'un polymère neutre ou cationique pour prévenir l'activation de la phase contact du sang ou du plasma venant au contact d'une membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, prévue dans un appareil pour le traitement du sang ou du plasma, par circulation extracorporelle, selon laquelle :

- (1) le polymère, neutre ou cationique, est combiné à cette membrane semi-perméable, avant ou après formation de la membrane, et avant stérilisation de la membrane;
- (2) la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, est négative;
- (3) la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, est, en valeur absolue, au plus de 10% inférieure à la capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exempte de polymère neutre ou cationique ; de préférence, elle est, en valeur absolue, au plus de 1% inférieure à la capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exempte de polymère neutre ou cationique;
- (4) la membrane semi-perméable renfermant un polymère neutre ou cationique vérifie, avant stérilisation, l'une ou l'autre des deux caractéristiques électriques suivantes :

- l'indice électrocinétique «I» qui est égal à  $\text{Log}_{10}(\text{IZI/R})$  c'est-à-dire au logarithme, en base 10, du rapport  $\text{IZI/R}$  du potentiel Zêta «Z», en valeur absolue, exprimé en microvolt (ou  $\mu\text{V}$ ), de la surface de la membrane destinée à venir au contact du sang ou du plasma, sur la résistivité électrique «R» de la membrane exprimée en ohm.centimètre (ou  $\Omega.\text{cm}$ ), est inférieur ou égal à 0,8, ou
- le potentiel Zêta «Z» est positif et est compris entre 0 et + 15 mV (bornes non incluses).

[0018] De préférence, l'indice électrocinétique «I» est inférieur ou égal à 0,7, encore mieux, inférieur ou égal à 0,6.

[0019] De préférence, le potentiel Zêta, lorsqu'il est positif, est inférieur strictement à 15 mV et supérieur ou égal à 1 mV. Encore mieux, le potentiel Zêta est supérieur ou égal à 6 mV et inférieur strictement à 15 mV.

[0020] Pour obtenir l'indice électrocinétique «I» :

- le potentiel Zêta «Z» est calculé à partir de la mesure du potentiel «E», exprimé en volt, créé par l'écoulement d'un électrolyte (NaCl 10<sup>-2</sup>M), par exemple à l'intérieur d'un faisceau de fibres creuses. Ce potentiel «E», mesuré entre deux électrodes Ag/AgCl connectées à un voltmètre à impédance élevée (KEITHLEY 617), est relié au potentiel Zêta «Z», exprimé en volt, par la loi d'Helmholtz Smoluchowski :

$$Z = \frac{4 \pi v \lambda E}{\epsilon P}$$

où :

- P est la pression hydrostatique provoquant l'écoulement de l'électrolyte, en millimètre de mercure (mmHg) (le rapport E/p est nommé potentiel d'écoulement),
- v est la viscosité dynamique de l'électrolyte, en Pascal,
- λ est la conductivité électrique réelle du système en équilibre avec l'électrolyte (obtenue par une mesure de résistance avec NaCl 10<sup>-2</sup>M) et est exprimée en Siemens/m,
- ε est la constante diélectrique de l'électrolyte ou la permittivité.
- et la résistivité électrique «R», exprimée en Ω.cm, est déduite d'une mesure de résistance électrique de la membrane semi-perméable en équilibre avec un électrolyte (NaCl 5.10<sup>-5</sup>M), en utilisant un pont de WHEATSTONE qui fonctionne avec un courant alternatif (générateur WAWETEK, Modèle 19, Fréquence 10Hz).

[0021] La détermination expérimentale des caractéristiques électriques de la membrane semi-perméable renfermant un polymère neutre ou cationique doit être effectuée avant stérilisation de la membrane dans le cas d'une stérilisation par irradiation. Sinon, les valeurs obtenues sont aberrantes et ne peuvent corrélées directement avec la quantité de polymère neutre ou cationique à utiliser. Dans les autres modes de stérilisation, moins énergétique comme la stérilisation par l'oxyde d'éthylène, cette détermination expérimentale peut être effectuée avant ou après stérilisation.

[0022] Dans le cadre de l'invention, on estime que l'activation de la phase contact est effective dès lors que la concentration maximale de kallicréines (KK) produites pendant les 10 premières minutes de contact avec le sang ou le plasma excède 10 unités de kallicréines (KK) par litre de sang ou de plasma (10 UKK/l), compte tenu de la sensibilité du test chromogénique utilisé.

[0023] Par «membrane semi-perméable», on entend une membrane plane ou un faisceau de fibres creuses. Dès lors, l'appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle comprend, en général, deux compartiments séparés par la membrane semi-perméable.

[0024] Par «membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes», on entend une membrane semi-perméable constituée de polyacrylonitrile auquel des groupes fonctionnels anioniques sont liés par des liaisons covalentes, ce polyacrylonitrile chargé négativement n'étant pas hydrosoluble.

[0025] Par «polymère neutre ou cationique combiné (ou incorporé) à la membrane semi-perméable», on entend que ce polymère est introduit :

- soit dans la masse du polyacrylonitrile chargé négativement (ce procédé convient plus particulièrement au polymère neutre),
- soit à la surface de la membrane semi-perméable, par exemple par mise en contact de la membrane avec une solution contenant le polymère (ce procédé convient plus particulièrement au polymère cationique) ou bien par pulvérisation d'une solution contenant le polymère.

[0026] En outre, les conditions opératoires pour réaliser cette combinaison (ou incorporation) sont prévues pour favoriser la présence d'une partie au moins du polymère neutre ou cationique à la surface de la membrane semi-perméable (par exemple, par migration favorisée du polymère neutre ou liaison ionique du polymère cationique).

[0027] Par «polymère gonflé», on entend ici la membrane, hydratée à la teneur correspondant à l'utilisation clinique.

[0028] De façon surprenante, il a été trouvé qu'il est possible de prévenir l'activation de la phase contact, qui peut survenir épisodiquement lors de l'utilisation d'un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle, au moyen d'une membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives

fixes, en modifiant les caractéristiques électriques de la membrane, de façon que l'une ou l'autre des deux conditions suivantes soient remplies avant stérilisation :

- l'indice électrocinétique «I», qui est égal à  $\text{Log}_{10} |Z|/R$  est inférieur ou égal à 0,8,
- ou, le potentiel Zêta « Z » est positif et varie entre 0 et + 15 mV (bornes non incluses),

tout en maintenant substantiellement la capacité ionique globale de la membrane, la modification de ces caractéristiques électriques étant obtenu en combinant à cette membrane un polymère neutre ou cationique en quantité appropriée, cette combinaison étant effectuée :

- premièrement avant stérilisation,
- deuxièmement, avant ou après formation de cette membrane.

**[0029]** La prévention de l'activation de la phase contact a, en particulier, été obtenue avec des membranes semi-perméables, à base de polyacrylonitrile fortement chargées négativement, atteignant des capacités ioniques globales inférieures ou égales à -100  $\mu\text{eq/g}$  de polymère gonflé.

**[0030]** De façon surprenante également, la stérilisation de l'appareil n'a pas d'influence sur son aptitude à prévenir l'activation de la phase contact.

**[0031]** Dans les conditions normales d'utilisation de l'appareil selon l'invention, les qualités connues de la membrane semi-perméable sont conservées intactes quand cette même membrane renferme un polymère neutre ou cationique : par exemple, pour une membrane d'hémodialyse/hémofiltration, l'hémocompatibilité, les performances en terme de transferts diffusifs et convectifs, la capacité d'adsorption de substances indésirables, etc, sont conservées intactes.

**[0032]** De façon intéressante, il n'est pas constaté d'adsorption d'héparine, sur une membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, modifiée conformément à la présente invention, dans le cas où la stérilisation est effectuée par irradiation. En outre, l'adsorption d'héparine n'est pas rédhibitoire en soi et peut présenter des avantages pour certains types de traitement du sang, la membrane étant en effet, dans ce cas, moins thrombogène.

**[0033]** Selon l'invention, la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile chargé négativement, avant combinaison avec un polymère neutre ou cationique, présente une densité de charges électronégatives en surface correspondant à des charges négatives en excès détectables, en particulier par les mesures du potentiel électrocinétique (potentiel Zêta). Le polymère neutre ou cationique permet de masquer, pour partie au moins, les charges électronégatives présentes à la surface de la membrane. Dans le cas d'un polymère cationique, le masquage de charges négatives de la membrane est réalisé notamment par liaison ionique.

**[0034]** De préférence, le polymère neutre est hydrosoluble à température ambiante (de l'ordre de 20° C).

**[0035]** De préférence, le polymère cationique est hydrosoluble à température ambiante (de l'ordre de 20° C). Toutefois, un polymère cationique soluble dans un solvant organique, tels que les alcools, peut convenir à l'invention.

**[0036]** Le polymère neutre ou cationique doit pouvoir supporter une stérilisation énergétique, du type irradiation gamma. En d'autres termes, au moins une partie du polymère doit rester intacte et pouvoir masquer, de la façon souhaitée, une partie des charges électronégatives en surface de la membrane. Par ailleurs, le polymère fixé à la membrane et irradié ne doit pas devenir toxique.

**[0037]** La masse moléculaire moyenne en poids du polymère est au moins égale à 10000 Daltons.

**[0038]** Avantageusement, la masse moléculaire moyenne en poids du polymère neutre est supérieure à 40.000 Daltons, de préférence supérieure à 100.000 Daltons et la masse moléculaire moyenne du polymère cationique est supérieure à 25.000 Daltons, de préférence supérieure à 100.000 Daltons. Ces masses moléculaires sont mesurées par une méthode de diffusion de lumière. A titre de polymère convenant à la réalisation de la présente invention, on peut citer, à titre de polymère neutre, les polyvinylpyrrolidones (PVP) et les polyéthylèneglycols (PEG) de différentes masses moléculaires ; à titre de polymère cationique, des polymères hydrophiles cationiques capables de s'adsorber sur une membrane semi-perméable présentant une densité de charges électronégatives en surface tels que les polyamines, par exemple les polyéthylèneimines (PEI), les diéthylaminoéthyles dextran ou DEAE dextran, et les polymères et copolymères contenant un ou plusieurs groupes ammoniums quaternaires.

**[0039]** Selon une variante d'exécution préférée de l'invention, le polymère est cationique. De préférence encore, il est choisi parmi les polyéthylèneimines (PEI).

**[0040]** La quantité de polymère neutre ou cationique à combiner à la membrane est fonction des caractéristiques électriques (Z, R, I) visées et est variable selon la nature chimique du polymère, mais n'excède pas 10% de la masse de polyacrylonitrile. Cette quantité est généralement au plus égale à 2% de la masse de polyacrylonitrile constituant la membrane dans le cas du polymère neutre.

**[0041]** La quantité de polymère cationique à combiner à la membrane est comprise de préférence entre environ 1 et environ 10 mg par m<sup>2</sup> de membrane destinée à être au contact du sang ou du plasma (cette quantité est très

inférieure à 1% de la masse de polyacrylonitrile constituant la membrane).

**[0042]** L'invention est particulièrement bien adaptée aux membranes semi-perméables à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes lui conférant une capacité ionique globale élevée en valeur absolue, même après incorporation du polymère neutre ou cationique.

**[0043]** Ainsi, l'invention est particulièrement bien adaptée aux membranes semi-perméables, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, qui présentent une capacité ionique globale inférieure à -30  $\mu\text{eq}$  par g de polymère gonflé (i.e. la membrane), de préférence inférieure à -50  $\mu\text{eq}$  par g de polymère gonflé, telle que mesurée par la méthode classique d'échanges d'ions : à titre de référence, le polymère électronégatif utilisé pour réaliser la membrane en AN69 présente une capacité ionique globale ou densité de charges négatives égale à environ -180  $\mu\text{eq}$  par g de polymère gonflé.

**[0044]** Avantagusement, la membrane semi-perméable est une membrane plane ou un faisceau de fibres creuses à base d'un homopolymère ou un copolymère d'acrylonitrile et associé à un polymère neutre ou cationique. A titre d'exemples de copolymères d'acrylonitrile, on peut citer :

(1) un copolymère de l'acrylonitrile et d'au moins un monomère anionique ou anionisable, renfermant, le cas échéant, des unités provenant d'au moins un autre monomère à insaturation oléfinique capable d'être copolymérisé avec l'acrylonitrile, ou

(2) un copolymère de l'acrylonitrile et d'au moins un monomère non ionique et non ionisable, renfermant, le cas échéant, des unités provenant d'au moins un autre monomère à insaturation oléfinique capable d'être copolymérisé avec l'acrylonitrile

**[0045]** Certains de ces polyacrylonitriles, ainsi que les divers monomères susceptibles d'être retenus comme matières premières et leur fabrication, sont plus amplement décrits dans le brevet américain n° 4,545,910 redéposé sous le n° Re.34239.

**[0046]** Parmi ces polyacrylonitriles, ceux avec lesquels l'invention est particulièrement bien adaptée sont définis sous (1) ci-avant. En particulier, l'invention convient particulièrement bien à ceux pour lesquels le comonomère anionique ou anionisable est oléfiniquement insaturé et porteur de groupements anioniques choisis parmi les groupes sulfonate, carboxyle, phosphate, phosphonate et sulfate, et plus particulièrement encore, quand ce comonomère est le méthallylsulfonate de sodium.

**[0047]** La nature précise du contre-ion des groupements anioniques n'est pas essentielle au bon fonctionnement de l'invention.

**[0048]** L'invention a également pour objet des procédés de fabrication d'un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle permettant de prévenir l'activation de la phase contact et comprenant une membrane semi-perméable sous la forme d'une membrane plane ou d'un faisceau de fibres creuses, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et combiné à un polymère neutre ou cationique.

**[0049]** Un premier procédé de fabrication comprend les étapes de :

préparer une solution constituée de :

- au moins un polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes ;
- au moins un polymère neutre dans une quantité ajustée pour obtenir les quatre caractéristiques (1)-(4) précitées,
- au moins un solvant dudit polyacrylonitrile et du polymère neutre,
- éventuellement, au moins un non solvant du polyacrylonitrile,

extruder cette solution pour former une fibre creuse ou une membrane plane ;

simultanément dans le cas de la préparation d'une fibre creuse ou après l'extrusion dans le cas de la formation d'une membrane plane, solidifier la membrane obtenue par un procédé d'inversion de phase par contact partiel ou total du produit extrudé avec un fluide, liquide ou gazeux, et chimiquement inerte vis-à-vis desdits polymères ;

laver la membrane plane ou la fibre creuse obtenue ;

éventuellement, glycériser la membrane plane ou la fibre creuse ;

préparer une membrane semi-perméable à partir de la membrane plane ou conformer un faisceau de fibres creuses à partir de la fibre creuse ;

monter la membrane plane ou le faisceau de fibres creuses dans un boîtier et, le cas échéant, fixer des embouts au boîtier ;

stériliser l'appareil médical obtenu.

**[0050]** Dans le cas où le polymère est cationique, on peut l'associer à la membrane semi-perméable, après l'étape d'extrusion permettant d'obtenir une fibre creuse ou une membrane plane, selon un second procédé comprenant les étapes de :

- (a) préparer une membrane plane ou une fibre creuse, éventuellement glycinée, par un procédé conventionnel à partir d'une solution de polyacrylonitrile porteur de charges négatives ;
- (b) assembler, de façon classique, les divers composants de l'appareil, en particulier monter la membrane semi-perméable ou un faisceau de fibres creuses dans un boîtier et réaliser les embouts de ce boîtier ;
- (c) simultanément ou successivement, éventuellement déglycériner la membrane semi-perméable et préparer une solution contenant le polymère cationique à l'état dissous et porter cette solution au contact de la surface de la membrane semi-perméable destinée à être mise en contact avec le sang, l'étape (c) pouvant être réalisée avant ou après l'étape (b), la quantité de polymère cationique étant ajustée pour obtenir les quatre caractéristiques (1)-(4) précitées ;
- (d) dans le cas où l'étape (c) précitée a été réalisée postérieurement à l'étape (b), purger l'appareil de la solution contenant le polymère cationique ;
- (e) éventuellement, rincer la membrane semi-perméable pour éliminer l'excédent de polymère cationique non fixé et, éventuellement, reglycériner la membrane semi-perméable ;
- (f) stériliser l'appareil médical.

**[0051]** Avantagusement, le polymère cationique est hydrosoluble et la solution dans laquelle ce polymère est dissout est aqueuse.

**[0052]** Dans le cas d'une membrane plane semi-perméable, on peut lui associer un polymère neutre ou cationique, de préférence cationique, en utilisant un procédé de pulvérisation comprenant les étapes suivantes :

- (a) préparer une membrane plane, éventuellement glycinée, à partir d'une solution de polyacrylonitrile porteur de charges négatives ;
- (b) simultanément ou successivement, éventuellement déglycériner la membrane semi-perméable et préparer une solution contenant le polymère cationique ou neutre à l'état dissous et pulvériser cette solution sur la surface de la membrane semi-perméable destinée à être mise en contact avec le sang, la quantité de polymère cationique ou neutre étant ajustée pour obtenir les quatre caractéristiques (1)-(4) énoncées ci-dessus ;
- (c) assembler les divers composants de l'appareil, en particulier monter la membrane semi-perméable dans un boîtier et réaliser les embouts de ce boîtier ;
- (d) éventuellement, rincer la membrane semi-perméable pour éliminer l'excédent de polymère cationique non fixé et, éventuellement, reglycériner la membrane semi-perméable ;
- (f) stériliser l'appareil médical.

**[0053]** En outre, dans le cadre des procédés de fabrication précités d'un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle permettant de prévenir l'activation de la phase contact et comprenant une membrane semi-perméable sous la forme d'une membrane plane ou d'un faisceau de fibres creuses, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et combiné à un polymère neutre ou cationique, la quantité de polymère, qu'il soit neutre ou cationique, est ajustée pour remplir les conditions suivantes :

- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère (neutre ou cationique) est négative ;
- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère (neutre ou cationique) est, en valeur absolue, au plus de 10% inférieure à la capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exempte de polymère (neutre ou cationique) ; de préférence, elle est, en valeur absolue, au plus de 1% inférieure à la capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exempte de polymère ;
- les caractéristiques électriques de la membrane semi-perméable renfermant un polymère (neutre ou cationique) remplissent l'une ou l'autre des deux conditions qui suivent :

l'indice électrocinétique «I» est égal à  $\text{Log}_{10}(\text{IZI/R})$  c'est-à-dire au logarithme, en base 10, du rapport IZI/R du potentiel Zêta «Z», en valeur absolue, exprimé en microvolt (ou  $\mu\text{V}$ ), de la surface de la membrane destinée

à venir au contact du sang ou du plasma, sur la résistivité électrique «R» de la membrane exprimée en ohm. centimètre (ou  $\Omega \cdot \text{cm}$ ), est inférieur ou égal à 0,8,

ou le potentiel Zêta « Z » est positif et est compris entre 0 et + 15 mV (bornes non incluses).

[0054] De préférence, l'indice électrocinétique «I» est inférieur ou égal à 0,7, encore mieux, inférieur ou égal à 0,6.

[0055] De préférence, le potentiel Zêta, lorsqu'il est positif, est supérieur ou égal à 1 mV et inférieur strictement à 15 mV.

[0056] D'autres conditions opératoires de préparation de la membrane semi-perméable pourront être trouvées dans le brevet US4749619 (procédé par gélification) ou dans le brevet US4056467 (procédé par coagulation).

[0057] Selon le cas, la technique de stérilisation qui sera employée, sans effet significatif sur la liaison entre le polymère neutre ou cationique et la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile, pourra être la stérilisation par irradiation, en particulier par irradiation gamma, ou la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

[0058] Les procédés précités de fabrication d'un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extra-corporelle présentent un avantage majeur : les appareils obtenus ne requièrent pas de manipulation particulière de la part de l'utilisateur, en particulier pendant les phases de rinçage et d'amorçage des appareils, et la mise en oeuvre des appareils par l'utilisateur est exactement identique à celle de tout appareil du même type.

[0059] L'invention a enfin pour objet un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle, stérilisé et prêt à l'emploi, permettant de prévenir l'activation de la phase contact et comprenant une membrane semi-perméable, sous la forme d'une membrane plane ou d'un faisceau de fibres creuses, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, caractérisé en ce que avant ou après formation de la membrane semi-perméable, et avant stérilisation, au moins un polymère neutre ou cationique est incorporé à la membrane semi-perméable, en une quantité appropriée de sorte que :

- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, est négative ;

- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, est, en valeur absolue, au plus de 10% inférieure à la capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exempte de polymère neutre ou cationique ;

- la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique vérifie l'une ou l'autre des caractéristiques électriques qui suivent, avant stérilisation :

- \* l'indice électrocinétique «I» de la membrane, renfermant un polymère neutre ou cationique est inférieur ou égal à 0,8, «I» étant égal au logarithme, en base 10, du rapport  $|Z|/R$ , où «Z» est le potentiel Zêta, en valeur absolue, exprimé en microvolt, de la surface de la membrane destinée à venir au contact du sang ou du plasma, et où «R» est la résistivité électrique de la membrane exprimée en ohm:centimètre,

- \* ou, le potentiel Zêta est positif et varie entre 0 et + 15 mV (bornes non incluses).

[0060] De préférence, l'indice électrocinétique «I» est inférieur ou égal à 0,7, encore mieux, inférieur ou égal à 0,6.

[0061] De préférence, le potentiel Zêta, lorsqu'il est positif, est supérieur ou égal à 1 mV et inférieur strictement à 15 mV.

## **EXEMPLES ILLUSTRATIFS ET NON LIMITATIFS DE L'INVENTION**

### **Exemple 1**

[0062] Un minidialyseur comprenant 170 fibres creuses en AN69 (membrane constituée d'un copolymère d'acrylonitrile et de méthylsulfonate de sodium) a été assemblé. Le compartiment sang, ou compartiment interne, est délimité par l'intérieur des fibres et deux embouts munis chacun d'une tubulure d'accès, fixés aux extrémités du boîtier du minidialyseur.

[0063] Chaque fibre a les dimensions suivantes :

- diamètre interne : 240  $\mu\text{m}$ ,
- épaisseur de la paroi : 50  $\mu\text{m}$ ,



- longueur : 18 cm.

[0064] La surface interne destinée à venir en contact avec le sang ou le plasma est d'environ 230 cm<sup>2</sup>.

[0065] Une solution de polyéthylèneimine (PEI P, BASF, de masse moléculaire moyenne 750.000 Daltons) est préparée dans un mélange eau/chlorure de sodium (0,15 M en NaCl).

[0066] La concentration en PEI est de 40 mg/l.

[0067] On fait circuler 8 ml de cette solution dans le compartiment interne du minidialyseur au débit de 4 ml/min. On fait ensuite circuler dans ce même compartiment pour rinçage 20 ml de solution aqueuse de NaCl à 0,15 M au débit de 4 ml/min.

[0068] Dans ces conditions, la quantité de PEI fixée à la membrane est d'environ 4 mg/m<sup>2</sup> (déterminée par dosage de la PEI en sortie du minidialyseur).

[0069] Les fibres ainsi traitées sont reglycérinées par circulation d'un mélange glycérol/eau (60/40 en masse), à raison de 20 ml avec un débit de 4 ml/min, et purgées à l'air afin d'éliminer l'excédent de mélange.

[0070] Ce minidialyseur est stérilisé par l'oxyde d'éthylène.

#### Remarque concernant l'évolution de la capacité ionique :

[0071] La capacité ionique globale initiale de la membrane AN69 est d'environ -200 µeq/g de polymère gonflé.

[0072] Si l'on considère la formule générale de la PEI  $-(CH_2-CH_2-NH)_n-$ , celle-ci contient environ 23 µmol de groupements amines par mg de PEI.

[0073] Dans l'hypothèse où tous les groupements amines sont ioniquement liés aux groupements sulfonates de l'AN69 (ce qui n'est pas possible physiquement), un calcul simple montre que la diminution de la capacité ionique globale de la membrane est négligeable (environ 0,8 %).

#### Aptitude de ce minidialyseur à prévenir l'activation de la phase contact :

[0074] Préalablement à ce test, le minidialyseur est rincé par circulation de 20 ml d'une solution de NaCl à 0,15 M au débit de 2 ml/min.

[0075] Un liquide biologique a été préparé, propre à stimuler la production de kallicréines au contact d'une membrane chargée négativement en surface. Le liquide biologique utilisé pour l'essai était constitué de plasma humain pauvre en plaquettes, dilué à 5 % dans du sérum physiologique additionné de citrate à titre d'anticoagulant (on note que les conditions du test utilisé sont éloignées des conditions d'utilisation d'un appareil pour circulation extracorporelle de sang : le taux de dilution est très élevé, le liquide choisi est du plasma et non du sang, le plasma est additionné de citrate, donc acidifié, alors qu'en dialyse, l'anticoagulant utilisé est de l'héparine. Ces conditions de test sont choisies à dessein car elles stimulent et amplifient l'activation de la phase contact). Ce liquide est mis en circulation en circuit ouvert dans le compartiment interne du minidialyseur à un débit de 2 ml/mn pendant 3 minutes. Les kallicréines plasmatiques ont été dosées dans des échantillons de liquide prélevés à intervalle de temps au moyen d'un test chromogénique classique, à partir du substrat S2302 de la société BIOGENIC.

[0076] Comme le montre le tableau 1, ce traitement modifie sensiblement les caractéristiques électriques de la membrane et a pour effet d'inhiber l'activation de la phase contact.

Tableau 1

Caractéristiques électriques et niveau d'activation de la phase contact des membranes AN69 et AN69 modifiée avec la PEI				
Membrane	Potentiel zêta mV	Résistivité ohm. cm	Indice électro- cinétique I	Concentration de kallicréines formées en U/l
AN69	-70	312	1,98	70
AN69 modifiée avec la PEI	-1	312	0,5	<10

#### Exemple 2

[0077] Les solutions (2a et 2b) suivantes sont obtenues à l'aide d'une vis d'extrusion à la température d'environ 130° C. Le tableau 2A donne les compositions de ces solutions, exprimées en pourcentage massique.

Tableau 2A

Solution	Dralon L a)	DMF b)	2 butoxyéthanol	PVP c)
2a	23%	51%	21%	0
2b	23%	50,5 %	21%	0,5%

a) copolymère d'acrylonitrile et d'acétate de vinyle commercialisé sous la dénomination DRALON L par Bayer

b) diméthylformamide

c) polyvinylpyrrolidone K90 commercialisé par la société Aldrich et de masse moléculaire moyenne égale à 360.000 Daltons.

[0078] Ces solutions sont extrudées à travers une filière annulaire dont les dimensions sont 1200/860/520  $\mu\text{m}$ . Le fluide interne est de l'azote. Après refroidissement à l'air ambiant (20° C), le gel thermoversible obtenu est lavé à l'eau et étiré d'un facteur 2 dans l'eau à 60° C. La membrane obtenue est glycinée par trempage dans un mélange glycérine/eau (60/40 massique).

[0079] La capacité ionique globale de la membrane obtenue à partir de la solution (2a) est de l'ordre de -20  $\mu\text{eq/g}$  de polymère gonflé et celle de la membrane obtenue à partir de la solution (2b) est égale à environ -19  $\mu\text{eq/g}$ .

[0080] Des minidialyseurs (identiques à ceux décrits dans l'exemple 1) sont confectionnés avec ces membranes.

[0081] Les minidialyseurs sont stérilisés par irradiation gamma (25/36 kGy).

[0082] L'opération de rinçage et le test biologique (activation de la phase contact) sont réalisés selon les conditions opératoires énoncées dans l'exemple 1.

[0083] Le tableau 2B donne les résultats obtenus en ce qui concerne les caractéristiques électriques et les propriétés biologiques (activation de la phase contact).

Tableau 2B

Caractéristiques électriques et niveau d'activation de la phase contact pour les membranes à base de Dralon L modifiées ou non par ajout de PVP				
Membrane	Potentiel Zêta mV	résistivité ohm. cm	indice électro-cinétique	Concentration de kalllicréines obtenues U/l
Dralon L	-39	5500	0,85	24
Dralon L modifié par ajout de PVP	-14	5830	0,38	<10

### Exemple 3

[0084] Un dialyseur (dénomination commerciale CRYSTAL 4000, fabriqué par HOSPAL), constitué de 57 compartiments sang parallèles et séparés par une membrane plane AN69 possède une surface susceptible d'être en contact avec le sang de 1,53 m<sup>2</sup>. On fait subir à ce dialyseur les étapes suivantes:

- circulation dans le compartiment sang de 2 litres de sérum physiologique à un débit de 200 ml/min (débit d'ultra-filtration de 22 ml/min).
- circulation dans le compartiment sang de 500 ml d'une solution de PEI de masse moléculaire moyenne supérieure à 750000 Daltons à la concentration de 40 mg/l dans l'eau distillée à un débit de 200 ml/min (débit d'ultrafiltration de 22 ml/min).
- rinçage par circulation dans le compartiment sang de 2 litres d'une solution de sérum physiologique à un débit de 200 ml/min (débit d'ultrafiltration de 22 ml/min).
- reglycérinage par circulation dans le compartiment sang de 1 litre d'une solution glycérol/eau (60/40 en masse) à un débit de 200 ml/min (débit d'ultra-filtration de 22 ml/min).

[0085] Le potentiel Zêta « Z » est calculé à partir de la mesure du potentiel « E » selon les conditions énoncées dans la description.

[0086] Ensuite, après purge à l'air, le dialyseur est stérilisé par irradiation gamma (25 à 36 kGy).

**[0087]** Après stockage, et après rinçage pendant 10 minutes par circulation d'une solution de NaCl (0,15 M) à 200 ml/min, le dialyseur est testé au niveau de son aptitude à générer les kallitréines au contact de plasma dilué suivant la méthode décrite dans l'exemple 1 (le débit du liquide biologique dans le compartiment interne du dialyseur est dans ce cas de 100 ml/mn).

Tableau 3

Potentiel Zêta « Z » et niveau d'activation de la phase contact des dialyseurs AN69 et AN69 modifié par la PEI		
Dialyseur	Potentiel Zêta mV	Concentration de kallitréines formées U/l
CRYSTAL 4000	- 72	75
CRYSTAL 4000 traité PEI	+ 2,9	<10

**Exemple 4**

**[0088]** Une membrane plane en AN69 (épaisseur 20  $\mu$ m) est traitée par pulvérisation de PEI de masse moléculaire moyenne supérieure à 750000 Daltons à la concentration de 5 g/kg dans un mélange glycérol/eau 60/40 en masse. La quantité déposée est de l'ordre de 9 mg/m<sup>2</sup> de membrane.

**[0089]** Avec cette membrane, on assemble un dialyseur comportant 39 compartiments sang parallèles et séparés par la membrane plane en AN69, de manière à ce que la face traitée soit celle en contact du sang. La surface de la membrane destinée à venir en contact du sang est d'environ 1,04 m<sup>2</sup>.

**[0090]** Le potentiel Zêta « Z » est calculé à partir de la mesure du potentiel « E » selon les conditions énoncées dans la description. Le potentiel d'écoulement d'un tel dialyseur est égal à +10  $\mu$ V/mm Hg alors que celui d'un dialyseur du même type sans PEI est égal à - 47  $\mu$ V/mm Hg.

**[0091]** Ensuite, après stérilisation par irradiation gamma (36 K Gy), le dialyseur est testé au niveau de son aptitude à générer les kallitréines au contact de plasma dilué suivant la méthode décrite dans l'exemple 1 (le débit du liquide biologique dans le compartiment interne du dialyseur est dans ce cas de 100 ml/mn).

Tableau 4

Potentiel Zêta « Z » et niveau d'activation de la phase contact des dialyseurs AN69 et AN69 modifié par la PEI		
Dialyseur	Potentiel Zêta mV	Concentration de kallitréines formées U/l
AN69	- 70	59
AN69 modifié par pulvérisation de PEI	14,8	< 10

**Exemple 5**

**[0092]** Un dialyseur comprenant environ 8500 fibres creuses AN69 a été assemblé. La surface de la membrane destinée à venir au contact du sang ou du plasma est d'environ 1,34 m<sup>2</sup>.

**[0093]** On prépare 200 ml d'une solution contenant 5 g/kg de PEI (masse moléculaire moyenne supérieure à 750000 Daltons) dans un mélange glycérol/eau 60/40 massique. On fait circuler cette solution dans le compartiment interne du dialyseur en circuit ouvert au débit de 200 ml/min. Le compartiment sang, ou compartiment interne, est délimité par l'intérieur des fibres et deux embouts munis chacun d'une tubulure d'accès, fixés aux extrémités du boîtier du dialyseur. Le potentiel Zêta « Z » est calculé à partir de la mesure du potentiel « E » selon les conditions énoncées dans la description. Le potentiel d'écoulement mesuré avec ce dialyseur est égal à + 2,7  $\mu$ V/mm Hg (-22  $\mu$ V/mm Hg dans le cas d'un dialyseur du même type sans PEI).

**[0094]** Ensuite, après stérilisation par irradiation gamma (36 K Gy), le dialyseur est testé au niveau de son aptitude à générer les kallitréines au contact de plasma dilué suivant la méthode décrite dans l'exemple 1.

**[0095]** Après rinçage pendant 10 minutes par circulation d'une solution de NaCl (0,15 M) à 200 ml/min, on fait subir au dialyseur le test biologique décrit dans l'exemple 1 (le débit du liquide biologique dans le compartiment interne du dialyseur est dans ce cas de 100 ml/mn).

**[0096]** Le tableau 5 ci-après donne les résultats des différentes mesures effectuées et le niveau d'activation de la phase contact atteint.

Dialyseur	Potentiel Zêta mV	Concentration de kallitréines formées U/l
AN69	- 72	70

(suite)

Dialyseur	Potentiel Zêta mV	Concentration de kallicroïnes formées U/l
N69 modifié par de la PEI	9,3	< 10

[0097] La capacité ionique globale des fibres creuses en AN69, sans PEI, est de -174  $\mu\text{eq/g}$  de polymère gonflé et celle des fibres creuses en AN69 modifié par de la PEI est de -163  $\mu\text{eq/g}$  de polymère gonflé.

## Revendications

1. Utilisation d'un polymère neutre ou cationique pour prévenir l'activation de la phase contact du sang ou du plasma venant au contact d'une membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, prévue dans un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle, selon laquelle :

- le polymère, neutre ou cationique, est combiné à cette membrane semi-perméable, avant ou après formation de la membrane, et avant stérilisation de la membrane;
- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, est négative ;
- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique est, en valeur absolue, au plus de 10% inférieure à la capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exempte de polymère neutre ou cationique ;
- la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, vérifie, avant stérilisation, l'une ou l'autre des deux caractéristiques électriques qui suivent :

l'indice électrocinétique « I » est inférieur ou égal à 0,8, « I » correspondant au logarithme, en base 10, du rapport  $|Z|/R$ , où « Z » est le potentiel Zêta exprimé en microvolt, en valeur absolue, de la surface de la membrane destinée à venir au contact du sang ou du plasma, et où « R » est la résistivité électrique de la membrane exprimée en ohm centimètre,

\* ou, le potentiel Zêta « Z » est positif et compris entre 0 et + 15 mV (bornes non incluses).

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'indice électrocinétique « I » de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique est au plus égal à 0,7 ou inférieur.

3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'indice électrocinétique « I » de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique est au plus égal à 0,6 ou inférieur.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le potentiel Zêta « Z » est positif, est supérieur ou égal à +1 mV et inférieur strictement à + 15 mV.

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le potentiel Zêta « Z » est positif, est supérieur ou égal à +6 mV et inférieur strictement à + 15 mV.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, est inférieure à -30  $\mu\text{eq/g}$  de polymère gonflé.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, est inférieure à -50  $\mu\text{eq/g}$  de polymère gonflé.

8. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, est, en valeur absolue, au plus de 1% inférieure à la capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exemple de polymère neutre ou cationique.
9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le polymère est neutre et a une masse moléculaire moyenne supérieure à 40.000 Daltons.
10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le polymère neutre a une masse moléculaire moyenne supérieure à 100.000 Daltons.
11. Utilisation selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le polymère neutre est choisi dans le groupe constitué par des polyvinylpyrrolidones et des polyéthylène glycols.
12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le polymère est cationique et a une masse moléculaire moyenne supérieure à 25.000 Daltons.
13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le polymère cationique a une masse moléculaire moyenne supérieure à 100.000 Daltons.
14. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le polymère cationique est choisi parmi les polyamines, de préférence parmi les polyéthylène imines.
15. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le polymère cationique est choisi parmi les diméthylaminoéthyles dextran.
16. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le polyacrylonitrile constitutif de la membrane semi-perméable est un copolymère de l'acrylonitrile et d'au moins un monomère anionique ou anionisable, renfermant, le cas échéant, des unités provenant d'au moins un autre monomère à insaturation oléfinique capable d'être copolymérisé avec l'acrylonitrile.
17. Utilisation selon la revendication 16, caractérisée en ce que le polyacrylonitrile est un copolymère de l'acrylonitrile et d'un comonomère anionique ou anionisable, oléfiniquement insaturé, et porteurs de groupes sulfonate, carboxyle, phosphate, phosphonate et sulfate.
18. Utilisation selon la revendication 17, caractérisée en ce que le comonomère est le méthallylsulfonate de sodium.
19. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisée en ce que le polyacrylonitrile constitutif de la membrane semi-perméable est un copolymère de l'acrylonitrile et d'au moins un monomère non ionique et non ionisable, renfermant, le cas échéant, des unités provenant d'au moins un autre monomère à insaturation oléfinique capable d'être copolymérisé avec l'acrylonitrile.
20. Procédé de fabrication d'un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extra-corporelle permettant de prévenir l'activation de la phase contact et comprenant une membrane semi-perméable, sous la forme d'une membrane plane ou d'un faisceau de fibres creuses, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:
  - préparer une solution constituée de :
    - au moins un polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes ;
    - au moins un polymère neutre, ;
    - au moins un solvant dudit polyacrylonitrile et du polymère neutre,
    - éventuellement, au moins un non solvant du polyacrylonitrile,
  - extruder cette solution pour former une fibre creuse ou une membrane plane ;

- simultanément dans le cas de la préparation d'une fibre creuse ou après l'extrusion dans le cas de la formation d'une membrane plane, solidifier la membrane obtenue par un procédé d'inversion de phase par contact partiel ou total du produit extrudé avec un fluide, liquide ou gazeux, et chimiquement inerte vis-à-vis desdits polymères;
- laver la membrane plane ou la fibre creuse obtenue ;
- éventuellement, glycéliner la membrane plane ou la fibre creuse ;
- préparer une membrane semi-perméable à partir de la membrane plane ou conformer un faisceau de fibres creuses à partir de la fibre creuse ;
- monter la membrane plane ou le faisceau de fibres creuses dans un boîtier et, le cas échéant, fixer des embouts au boîtier ;
- stériliser l'appareil médical obtenu,

et en ce que la quantité de polymère neutre est ajustée afin que :

- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre, soit négative;
- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre, soit, en valeur absolue, au plus de 10% inférieure à la capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exempte de polymère neutre ;
- la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre vérifie, avant stérilisation, l'une ou l'autre des caractéristiques électriques qui suivent :
  - \* l'indice électrocinétique «I» de la membrane semi-perméable renfermant un polymère neutre, qui est égal à  $\text{Log}_{10}(|Z|/R)$  c'est-à-dire au logarithme, en base 10, du rapport  $|Z|/R$  du potentiel Zêta «Z», en valeur absolue, exprimé en microvolt, de la surface de la membrane destinée à venir au contact du sang ou du plasma, sur la résistivité électrique «R» de la membrane exprimée en ohm.centimètre, est inférieur ou égal à 0,8,
  - \* ou, le potentiel Zêta « Z » est positif et varie entre 0 et + 15 mV (bornes non incluses).

21. Procédé de fabrication d'un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extra-corporelle permettant de prévenir l'activation de la phase contact et comprenant une membrane semi-perméable, sous la forme d'une membrane plane ou d'un faisceau de fibres creuses, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

- (a) préparer une membrane plane ou une fibre creuse, éventuellement glycinée, à partir d'une solution de polyacrylonitrile porteur de charges négatives ;
- (b) assembler les divers composants de l'appareil, en particulier monter la membrane semi-perméable ou un faisceau de fibres creuses dans un boîtier et réaliser les embouts de ce boîtier ;
- (c) simultanément ou successivement, éventuellement déglycériner la membrane semi-perméable et préparer une solution contenant le polymère cationique à l'état dissous et porter cette solution au contact de la surface de la membrane semi-perméable destinée à être mise en contact avec le sang, l'étape (c) pouvant être réalisée avant ou après l'étape (b),
- (d) dans le cas où l'étape (c) précitée a été réalisée postérieurement à l'étape (b), purger l'appareil de la solution contenant le polymère cationique ;
- (e) éventuellement, rincer la membrane semi-perméable pour éliminer l'excédent de polymère cationique non fixé et, éventuellement, reglycériner la membrane semi-perméable ;
- (f) stériliser l'appareil médical,

et en ce que la quantité de polymère cationique est ajustée afin que :

- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère cationique, soit négative ;
- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère cationique, soit, en valeur absolue, au plus de 10% inférieure à la

capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exempte de polymère cationique;

la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère cationique, vérifie, avant stérilisation, l'une ou l'autre des caractéristiques électriques qui suivent :

\* l'indice électrocinétique «I» de la membrane semi-perméable renfermant un polymère cationique, qui est égal à  $\text{Log}_{10}(\text{IZI/R})$  c'est-à-dire au logarithme, en base 10, du rapport  $\text{IZI/R}$  du potentiel Zêta «Z», en valeur absolue, exprimé en microvolt, de la surface de la membrane destinée à venir au contact du sang ou du plasma, sur la résistivité électrique «R» de la membrane exprimée en ohm.centimètre, est inférieur ou égal à 0,8,

\* ou, le potentiel Zêta « Z » est positif et varie entre 0 et + 15 mV (bornes non incluses).

22. Procédé de fabrication d'un appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extra-corporelle permettant de prévenir l'activation de la phase contact et comprenant une membrane semi-perméable, sous la forme d'une membrane plane, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

(a) préparer une membrane plane, éventuellement glycinée, à partir d'une solution de polyacrylonitrile porteur de charges négatives;

(b) simultanément ou successivement, éventuellement déglycériner la membrane semi-perméable et préparer une solution contenant le polymère cationique ou neutre à l'état dissous et pulvériser cette solution sur la surface de la membrane semi-perméable destinée à être mise en contact avec le sang ;

(c) assembler les divers composants de l'appareil, en particulier monter la membrane semi-perméable dans un boîtier et réaliser les embouts de ce boîtier ;

(d) éventuellement, rincer la membrane semi-perméable pour éliminer l'excédent de polymère cationique non fixé et, éventuellement, reglycériner la membrane semi-perméable ;

(f) stériliser l'appareil médical,

et en ce que la quantité de polymère cationique ou neutre est ajustée afin que :

la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère cationique ou neutre, est négative ;

la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère cationique ou neutre, est, en valeur absolue, au plus de 10% inférieure à la capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exempte de polymère cationique ou neutre;

la membrane semi-perméable, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, vérifie, avant stérilisation, l'une ou l'autre des caractéristiques électriques qui suivent :

\* l'indice électrocinétique «I» de la membrane semi-perméable renfermant un polymère cationique ou neutre, qui est égal à  $\text{Log}_{10}(\text{IZI/R})$  c'est-à-dire au logarithme, en base 10, du rapport  $\text{IZI/R}$  du potentiel Zêta «Z», en valeur absolue, exprimé en microvolt, de la surface de la membrane destinée à venir au contact du sang ou du plasma, sur la résistivité électrique «R» de la membrane exprimée en ohm.centimètre, est inférieur ou égal à 0,8,

\* ou, le potentiel Zêta « Z » est positif et varie entre 0 et + 15 mV (bornes non incluses).

23. Appareil pour le traitement du sang ou du plasma par circulation extracorporelle, stérilisé et prêt à l'emploi, permettant de prévenir l'activation de la phase contact et comprenant une membrane semi-perméable, sous la forme d'une membrane plane ou d'un faisceau de fibres creuses, à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes, caractérisé en ce que avant ou après formation de la membrane semi-perméable, et avant stérilisation, au moins un polymère neutre ou cationique est incorporé à la membrane semi-perméable, en une quantité appropriée de sorte que :

- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, est négative;
- la capacité ionique globale de la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, est, en valeur absolue, au plus de 10% inférieure à la capacité ionique globale de la même membrane semi-perméable, exempte de polymère neutre ou cationique ;
- la membrane semi-perméable à base de polyacrylonitrile porteur de charges négatives fixes et renfermant un polymère neutre ou cationique, vérifie, avant stérilisation, l'une ou l'autre des caractéristiques électriques qui suivent :
  - \* l'indice électrocinétique «I» de la membrane, renfermant un polymère neutre ou cationique est inférieur ou égal à 0,8, «I» étant égal au logarithme, en base 10, du rapport  $I_Z/R$ , où «Z» est le potentiel Zêta, en valeur absolue, exprimé en microvolt, de la surface de la membrane destinée à venir au contact du sang ou du plasma, et où «R» est la résistivité électrique de la membrane exprimée en ohm.centimètre,
  - \* ou, le potentiel Zêta « Z » est positif et est compris entre 0 et + 15 mV (bornes non incluses).





Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande  
EP 98 42 0239

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (InCl.6)
A,D	EP 0 561 379 A (ASAHI MEDICAL CO.,LTD) 22 septembre 1993 * page 7, ligne 23-40; revendications; exemple 34 *	1-19,23	B01D71/42 B01D67/00
A	EP 0 801 953 A (HOSTAL INDUSTRIE) 22 octobre 1997 * revendications 1-7,12,13 *	20-23	
A	DATABASE WPI Week 9627 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-266673 XP002079254 & SU 1 343 596 A (LENGD SANITARY HYGIENE MED INST,LENGD TEXTILE LIGHT IND INST) , 10 novembre 1995 * abrégé *	14	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (InCl.6)
			B01D A61L
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche BERLIN		Date d'achèvement de la recherche 21 avril 1999	Examineur Cordero Alvarez, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P4/C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 98 42 0239

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

21-04-1999

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 561379 A	22-09-1993	DE 69319471 D	13-08-1998
		DE 69319471 T	15-04-1999
		JP 6007429 A	18-01-1994
		JP 6007430 A	18-01-1994
		JP 6007431 A	18-01-1994
		US 5407581 A	18-04-1995
EP 801953 A	22-10-1997	FR 2747590 A	24-10-1997
		FR 2747591 A	24-10-1997
		JP 10057479 A	03-03-1998

EPO FORM P0460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82